

Marta Stępień¹,
Paweł Bogdański²,
Joanna Suliburska³,
Anna Jabłecka¹,
Danuta Pupek-Musialik²

¹Zakład Farmakologii Klinicznej,
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra Higieny Żywności Człowieka,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Wpływ resweratrolu na cukrzycę i choroby sercowo-naczyniowe

Effect of resveratrol on diabetes and cardiovascular system

STRESZCZENIE

Resweratrol należy do dużej grupy związków biologicznie czynnych znajdujących się w roślinach. Liczne korzystne właściwości resweratrolu obserwuje się w szczególności w profilaktyce oraz leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy. Obejmują one działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antyagregacyjne, korzystnie wpływają na stężenia glukozy oraz poprawę insulinowrażliwości. Potencjalne korzyści ze stosowania resweratrolu wymagają potwierdzenia w licznych badaniach klinicznych zgodnie z obowiązującą zasadą medycyny opartej na faktach (EBM). (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, tom 3, nr 4, 154–159)

Słowa kluczowe: resweratrol, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Resveratrol belongs to a large group of biologically active compounds contained in plants. Numerous beneficial properties of resveratrol is observed in particular in the prevention and treatment of cardiovascular diseases and diabetes. These include anti-inflammatory, antioxidant, anti-platelet, a positive effect on blood glucose levels and improved insulin sensitivity. The potential benefits of resveratrol require confirmation in a number of clinical trials according to a principle of evidence-based medicine (EBM). (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, vol. 3, nr 4, 154–159)

Key words: resveratrol, diabetes, cardiovascular disease

Adres do korespondencji:

mgr Marta Stępień
Zakład Farmakologii Klinicznej
Instytut Kardiologii
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–701 Poznań
e-mail: mstempien.dietetyk@gmail.com

Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Resweratrol należy do dużej grupy związków biologicznie czynnych znajdujących się w roślinach. Jest polifenolową pochodną stilbenu. Jako antyoksydant stanowi część układu odpornościowego rośliny, chroniąc wewnątrz

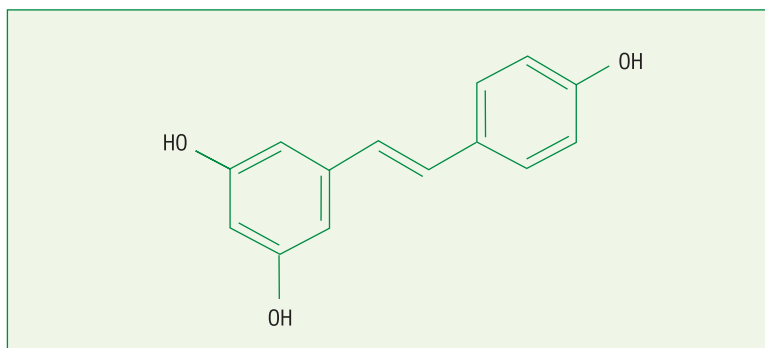
owocu oraz nasiona przed szkodliwym wpływem środowiska zewnętrznego. Najlepszym naturalnym źródłem resweratrolu jest rdest japoński (*Polygonum Cuspidatum*). Znaczne jego ilości stwierdzono także między innymi w orzeszkach ziemnych, jagodach i czerwono-

nym winie [1]. Oprócz naturalnych źródeł związek ten jest dostępny również jako suplement diety, oferowany najczęściej w postaci tabletek bądź kapsułek. Resweratrol występuje w dwóch izoformach: -cis i -trans. Druga forma, trans-resweratrol, jest najbardziej biologicznie aktywną i korzystną dla organizmu człowieka (ryc. 1). Najlepsza biodostępność ma resweratrol zawarty w czerwonym winie. Z kolei biodostępność tego związku z białego wina oraz soku winogronowego jest bardzo niska [2, 3].

Obecnie istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających ochronne działanie resweratrolu na komórki, skuteczną kontrolę i zwalczanie licznych chorób [4]. Pozytywne efekty działania resweratrolu obserwowano w szczególności w profilaktyce oraz leczeniu cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego [5, 6]. Częstość występowania obu jednostek chorobowych jest bardzo wysoka, a ich skutki społeczne, ekonomiczne i zdrowotne stanowią bezsprzecznie istotne wyzwanie dla środowiska medycznego.

RESWERATROL A CUKRZYCA

Cukrzyca jest przewlekłym zaburzeniem metabolicznym o światowym wymiarze i znaczeniu, charakteryzującym się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. Częstość występowania cukrzycy jest bardzo wysoka i wciąż wykazuje tendencję wzrostową. W 2010 roku choroba ta dotyczyła 285 milionów ludzi na całym świecie, a przewiduje się, że liczba ta może wzrosnąć w 2030 roku do 438 milionów [7]. Większość przypadków to cukrzyca typu 2, która charakteryzuje się nieprawidłowym wydzielaniem i działaniem insuliny w organizmie [8]. Przewlekła hiperglikemia jest związana z wysokim ryzykiem powikłań zarówno makro-, jak i mikronaczyniowych, takich jak nefropatie, retinopatie, neuropatie, często prowadząc do przedwczesnej śmierci. Przewlekła hiperglikemia odpowiada również za nasilony stres oksydacyjny, sprzyjając destrukcji komórek β trzustki.



Rycina 1. Chemiczna struktura trans-resweratrolu

Obecnie prowadzi się intensywne badania, których celem jest ocena potencjalnych korzyści ze stosowania środków o naturalnym pochodzeniu, w profilaktyce i leczeniu chorób przewlekłych, w tym cukrzycy oraz chorób układu sercowo-naczyniowego.

W ciągu ostatnich lat wzrasta liczba dowodów wskazujących, że resweratrol wywiera korzystny wpływ na organizm i może być przydatny w zapobieganiu i leczeniu niektórych zaburzeń metabolicznych, w tym cukrzycy [9]. Pozytywny wpływ resweratrolu u chorych na cukrzycę wynika z: 1) zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, 2) ochrony komórek β trzustki, 3) zmniejszenia hiperinsulinemii oraz insulinooporności tkanek [10].

Istnieje wiele dowodów potwierdzających przeciwhiperglikemiczne działanie resweratrolu. Efekt ten obserwowano zarówno w ostrym, jak i długoterminowych badaniach eksperymentalnych u szczurów z cukrzycą strąptozotocynowo-nikotynoamidową. Dostatna podaż resweratrolu w dawce 0,5 mg/kg mc. istotnie obniżała poziom glikemii [11]. Podobne efekty hipoglikemizujące resweratrolu uzyskano dla dawek 2,5 mg/kg mc. w czasie 15-dniowej obserwacji oraz stosując dawkę 5 mg/kg mc. przez okres 42 dni [12]. Z kolei w badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 2, regularna 3-miesięczna podaż resweratrolu wiązała się z istotnym spadkiem hemoglobiny gli-

►► Pozytywne efekty działania resweratrolu zaobserwowano w szczególności w profilaktyce oraz leczeniu cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego ◀◀

►► Pozytywny wpływ resweratrolu u chorych na cukrzycę wynika z: 1) zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, 2) ochrony komórek β trzustki, 3) zmniejszenia hiperinsulinemii oraz insulinooporności tkanek ◀◀

owanej HbA_{1c}, co odzwierciedla trwałą redukcję poziomu glikemii. Prawdopodobnie mechanizm przeciwhiperglikemiczny wynika ze zwiększonego wewnątrzkomórkowego transportu glukozy. W badaniach eksperymentalnych z doświadczalnie wywołaną cukrzycą stwierdzono zwiększoną ekspresję insulinozależnego transportera glukozy 4 (GLUT4, *glucose transporter type 4*) u zwierząt, które otrzymywały resweratrol [10]. W początkowym okresie rozwoju cukrzycy utrzymywanie stężenia glukozy we krwi w fizjologicznym zakresie jest możliwe dzięki mechanizmom kompensacyjnym zwiększającym stężenie wydzielanej insuliny. Jednak nadmierna, przewlekła stymulacja komórek β trzustki powoduje ich wyczerpanie i degradację, co prowadzi do niedostatecznego wydzielania insuliny. Dowody z badań eksperymentalnych wskazują na potencjalny protekcyjny wpływ resweratrolu na komórki β wysp trzustkowych. Efekt ten obserwowano między innymi u myszy i szczurów z hiperinsulinomią, karmionych dietą wysokotłuszczowo-fruktozową [13]. Podobne wyniki odnotowano także u szczurów Zucker z hiperinsulinomią otrzymujących resweratrol w dawce 10 mg/kg/dzień przez okres 4 lub 8 tygodni [14]. Resweratrol modyfikuje przemiany biochemiczne zachodzące w komórkach β wysp trzustkowych. W warunkach fizjologicznych wydzielanie insuliny poprzedzone jest między innymi oksydacyjną glikolizą oraz depolaryzacją błony komórek β. Resweratrol hamuje powstawanie cząsteczek adenosyno-5-trifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*), zmniejszając utlenianie glukozy oraz depolaryzację błony komórkowej, w konsekwencji zmniejszając wydzielanie insuliny. Co więcej, hamowanie wydzielania insuliny przez resweratrol wydaje się odwracalne i nie powoduje trwałych zaburzeń komórek β trzustki. Jednak założenie to wymaga dalszych badań. Ochronne działanie resweratrolu na komórki β trzustki wynika również z innych mechanizmów, w tym ochrony komórek przed cytoki-

nami oraz stymulacji enzymów antyoksydacyjnych, czyli dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy czy peroksydazy glutationowej [10]. Insulinooporność jako zaburzenie wrażliwości komórek docelowych na insulinę bardzo często towarzyszy cukrzycy typu 2. Dostępne wyniki badań wskazują, że korzyści ze stosowania resweratrolu odpowiadają poprawie insulinowrażliwości. Efekty te stwierdzono między innymi w badaniach eksperymentalnych u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową, a także szczurów Zucker z genetycznie wywołaną otyłością. Poprawa insulinowrażliwości pod wpływem stosowania resweratrolu może wynikać między innymi z redukcji masy ciała. Zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej potwierdzono w badaniach doświadczalnych u myszy i szczurów karmionych hipokaloryczną dietą. Do ważnych mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększenie wrażliwości tkankowej na działanie insuliny odpowiedzialny jest również wpływ resweratrolu na aktywację białka syrtuiny-1 (SIRT-1, *protein deacetylase sirtuin-1*) oraz kinazy aktywowanej 5'AMP (AMPK, *5-AMP activated protein kinase*), co potwierdza wiele wyników badań eksperymentalnych [6].

RESWERATROL A CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

Choroby sercowo-naczyniowe to schorzenia dotyczące narządów i tkanek wchodzących w skład układu krążenia, które prowadzą do zwiększonej zachorowalności i stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na świecie, w tym głównie z powodu zawału serca oraz udaru mózgu. Wyniki badań dowodzą, że resweratrol wywiera korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy dzięki wielokierunkowemu działaniu.

Dysfunkcja śródbłónka (charakteryzująca się m.in. upośledzeniem śródbłónkowej relaksacji) jest kluczowym procesem prowadzącym do patologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym. W modelach esk-

sperymentalnych między innymi szczurów z nadciśnieniem, szczurów z cukrzycą oraz królików z hipercholesterolemią, udowodniono, że resweratrol zwiększa właściwości naczyniorozkuczowe śródbłonna. Poprawę funkcji śródbłonna pod wpływem resweratrolu przypisuje się zwiększonej bioaktywności tlenu azotu, syntetyzowanego przez śródbłonkową syntazę tlenu azotu (eNos, *endothelial nitric oxide synthase*). Korzystny wpływ resweratrolu na śródbłonek naczyniowy potwierdzono w badaniu, w którym 20 zdrowych mężczyzn regularnie przez okres 15 dni spożywało 300 ml czerwonego wina. Wyrażał się on istotnym wzrostem stężenia tlenu azotu [15].

Stres oksydacyjny to stan, w którym komórki organizmu narażone są na działanie wysokich stężeń tlenu lub chemicznych pochodnych tlenu, tak zwanych reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*). Głównymi źródłami wolnych rodników tlenowych w organizmie jest oksydaza aktywowana przez dinukleotyd nikotynoamindoadeninowy (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), oksydaza ksantynowa, syntaza tlenu azotu i cyklooksygenaza. Resweratrol ma słabsze właściwości antyoksydacyjne niż inne znane przeciwutleniacze, takie jak cysteina i askorbinian. Ochronne działanie resweratrolu wobec oksydacyjnego uszkodzenia nie wynika z bezpośredniej aktywności „zmiatania” ROS. Wykazano natomiast, że resweratrol w istotny sposób pobudza aktywność enzymów systemu antyoksydacyjnego organizmu, takich jak dysmutaza ponadtlenukowa, peroksydaza glutationu czy katalaza. Prawdopodobnie mechanizm molekularny zależy od zachodzącej pod wpływem resweratrolu indukcji czynników transkrypcyjnych SIRT-1 oraz Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor*), który bierze udział w regulacji liczby enzymów antyoksydacyjnych. Aktywność antyoksydacyjna resweratrolu zależy również od jego hamującego wpływu na NADP, co prowadzi

do zmniejszenia produkcji ROS [5]. Te korzystne właściwości resweratrolu obserwowano w licznych badaniach eksperymentalnych między innymi u szczurów narażonych na dym tytoniowy, którym podawano resweratrol w dawce 25 mg/kg/dzień przez okres 9 dni [16], oraz badaniu doświadczalnym u myszy z cukrzycą typu 2, gdzie zastosowano resweratrol w dawce 20 mg/kg/dzień przez okres 4 tygodni [17].

Choroba niedokrwienna serca jest główną przyczyną zachorowalności i zgonów w krajach rozwiniętych. Wyniki badań *in vivo* wskazują, że spożywanie czerwonego wina jest skuteczniejsze w zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca w porównaniu z innymi napojami alkoholowymi. Ryzyko choroby niedokrwiennej serca zostało obniżone o 30–45% u osób spożywających czerwone wino regularnie w umiarkowanych ilościach, w porównaniu ze spożywającymi alkohol w nadmiernych ilościach bądź wstrzymujących się od jego spożywania. Co więcej, zarówno czerwone wino z wysoką zawartością alkoholu, jak i czerwone wino pozbawione alkoholu zawierające resweratrol wykazywały podobne efekty, wskazując, że to polifenole, a nie alkohol obecny w czerwonym winie są odpowiedzialne za kardioprotekcyjne właściwości zdrowotne tego napoju [18]. Kardioprotekcyjne działania resweratrolu wynikają z co najmniej kilku mechanizmów. Hamuje on między innymi agregację płytek krwi, uszkodzenie kardiomiocytów, a jednocześnie pobudza regenerację tkanki mięśnia sercowego. W badaniu eksperymentalnym u szczurów, u których mięsień sercowy poddawano krótkim epizodom niedokrwinnym i reperfuzji, podawanie resweratrolu w dawce 1–2,5 mg/kg/dzień przez okres 7–14 dni skutkowało zmniejszeniem obszaru zawału oraz liczby apoptycznych komórek [5].

Istnieją również dowody wskazujące na potencjalne korzyści z zastosowania resweratrolu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca. Działanie

► Wykazano natomiast, że resweratrol w istotny sposób pobudza aktywność enzymów systemu antyoksydacyjnego organizmu, takich jak dysmutaza ponadtlenukowa, peroksydaza glutationu czy katalaza ◀◀

► Kardioprotekcyjne działania resweratrolu wynikają z co najmniej kilku mechanizmów. Hamuje on między innymi agregację płytek krwi, uszkodzenie kardiomiocytów, a jednocześnie pobudza regenerację tkanki mięśnia sercowego ◀◀

►► Kardioprotekcyjne działanie resweratrolu wynika z jego właściwości antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych, antyagregacyjnych i przeciwnadciśnieniowych ◀◀

hipotensyjne wykazano w kilku badaniach doświadczalnych. U szczurów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, resweratrol w dawce 50 mg/kg/dzień przez okres 4 tygodni prowadził do redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego oraz zahamowania przerostu serca [19]. Ten ochronny efekt był związany ze zmniejszeniem endoteliny-1 oraz podwyższeniem w surowicy stężeń tlenu azotu. Podobne wyniki otrzymał Mizutani i wsp. u szczurów z nadciśnieniem. Suplementacja resweratrolu w dawce 5 mg/kg/dzień przez okres 3 tygodni poprawiała zależną od śródbłonna naczyniową relaksację oraz obniżała skurczowe ciśnienie tętnicze o 15% [20]. Korzyści ze stosowania resweratrolu obserwowano również w eksperymentalnym modelu insulinooporności u szczurów. Długotrwała suplementacja resweratrolu w dawce 10 mg/kg/dzień zapobiegała wzrostowi nadciśnienia tętniczego i przerostowi mięśnia sercowego. Autorzy pracy obserwowali w trakcie badania poprawę czynności eNOs oraz zmniejszone stężenia kwasu tiobarbiturowego (TBARs, *thiobarbituric acid reactive substances*) [22]. W przypadku mniejszych dawek resweratrolu (2,5 mg/kg/dzień) obserwowano jedynie znaczące zmniejszenie przerostu serca bez wpływu na wartości ciśnienia tętniczego [23]. Agregacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w procesie aterogenezy. W badaniu eksperymentalnym u królików z hipercholesterolemią wykazano, że podawanie resweratrolu w dawce 4 mg/kg/dzień przez okres 12 tygodni prowadziło do zmniejszenia liczby oraz gęstości płytek miażdżycowych [23]. Antyagregacyjny wpływ resweratrolu obserwowano również w badaniu *in vitro* z użyciem płytek krwi izolowanych od osób zdrowych [24]. Główny mechanizm antymiażdżycowych działań resweratrolu przypisuje się stymulowaniu śródbłonkowej produkcji tlenu azotu, poprawie jego bioaktywności, hamowaniu utleniania lipoprotein niskiej gęstości, zapobieganiu adhezji leukocytów, hamowaniu proliferacji

komórek mięśni gładkich oraz jego właściwościom przeciwzapalnym wynikających z hamującego wpływu na aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego kB (NFkB, *nuclear factor kB*) oraz aktywację markerów zapalnych, czyli międzykomórkowej molekuly adhezyjnej-1 (ICAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*), indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS, *inducible NO synthase*), interleukiny 6 (IL-6, *interleukine-6*) oraz czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [5].

PODSUMOWANIE

Duża częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy należą do głównych powodów zwiększonej zachorowalności oraz umieralności w krajach wysoko rozwiniętych. Trwają intensywne badania nad wykorzystaniem substancji o naturalnym pochodzeniu zarówno w prewencji, jak i leczeniu obu stanów klinicznych. Resweratrol jest naturalnym przeciwutleniaczem wykazującym liczne właściwości prozdrowotne. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na korzystny wpływ resweratrolu na stężenia glukozy oraz poprawę insulinowrażliwości. Kardioprotekcyjne działanie resweratrolu wynika z jego właściwości antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych, antyagregacyjnych i przeciwnadciśnieniowych. Należy jednak zaznaczyć, że większość wyników badań pochodzi z modeli zwierzęcych. Terapeutyczne właściwości resweratrolu wymagają weryfikacji w badaniach klinicznych. Koniecznym jest również ustalenie optymalnych dawek, niezbędnych dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności tego związku.

PIŚMIENNICTWO

1. Burns J., Yakota, T., Ashihara H., Lean M.E.J., Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50: 3337–3340.
2. Bertelli A.A., Das D.K. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009; 54: 468–476.

3. Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J.* 2003; 17: 1975–1985.
4. Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 493–506.
5. Li H., Xia N., Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide.* 2012; 15; 26: 102–10.
6. Szkudelska K., Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 10; 635: 1–8.
7. Bhatt J.K., Thomas S., Nanjan M.J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Res.* 2012; 32: 537–541.
8. www.diabetes.org
9. Bhat K.P.L., Kosmeder W., Pezzuto J.M. Biological effects of resveratrol. *Antioxid Redox. Signal.* 2001; 3: 1041–1064.
10. Szkudelski T., Szkudelska K. Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1215: 34–39.
11. Su H.C., Hung L.M., Chen J.K. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290: 1339–1346.
12. Silan C. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31: 897–902.
13. Baur, J.A., Pearson K.J., Price N.L. i wsp. Resveratrol improves health and survival of mice on high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337–342.
14. Rivera L., Moron R., Zarzuelo A., Galisteo M. Longterm. Resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 77: 1053–1063.
15. Gresele P., Pignatelli P., Guglielmini G. i wsp. Resveratrol at concentrations attainable with moderate wine consumption, stimulates human platelet nitric oxide production. *J. Nutr.* 2008; 138: 1602–1608.
16. Csiszar A., Labinskyy N., Podlutzky A. i wsp. Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294: 2721–2735.
17. Zhang H., Zhang J., Ungvari Z., Zhang C. Resveratrol improves endothelial function: role of TNF α and vascular oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 1164–1171.
18. Wu J.M., Hsieh T.C. Resveratrol: a cardioprotective substance. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1215: 16–21.
19. Liu Z., Song Y., Zhang X. i wsp. Effects of trans-resveratrol on hypertension-induced cardiac hypertrophy using the partially nephrectomized rat model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2005; 32: 1049–1054.
20. Mizutani K., Ikeda K., Kawai Y., Yamori Y. Resveratrol attenuates ovariectomy-induced hypertension and bone loss in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2000; 46: 78–83.
21. Miatello R., Vazquez M., Renna N., Cruzado M., Zumino A.P., Risler N. Chronic administration of resveratrol prevents biochemical cardiovascular changes in fructose-fed rats. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 864–870.
22. Dolinsky V.W., Chan A.Y., Robillard Frayne I., Light P.E., Des Rosiers C., Dyck J.R. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1. *Circulation* 2009; 119: 1643–1652.
23. Wang Z., Zou J., Cao K., Hsieh T.C., Huang Y., Wu J.M. Dealcoholized red wine containing known amounts of resveratrol suppresses atherosclerosis in chypercholesterolemic rabbits without affecting plasma lipid levels. *Int. J. Mol. Med.* 2005; 16: 533–540.
24. Wang Z., Huang Y., Zou J., Cao K., Xu Y., Wu J.M. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation *in vivo* and *in vitro*. *Int. J. Mol. Med.* 2002; 9: 77–79.